

ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Минздрава России
Кафедра пропедевтики внутренних болезней и терапии с курсом ПО

Заведующий кафедрой: д.м.н,
Шестерня Павел Анатольевич



Проверил: к.м.н.,
Пелипецкая Елена Юрьевна



**Реферат по теме: «Синдром Бругада. Этиология, патогенез, диагностика,
лечение»**

Выполнил: врач-ординатор
1 года обучения
специальности кардиология
Махмудов Т. Э.



Красноярск 2021

Введение

Внезапная смерть — наиболее грозное проявление заболеваний сердечно-сосудистой системы. Основными причинами внезапной сердечной смерти у взрослых можно считать ишемическую болезнь сердца и инфаркт миокарда, однако в последние годы все большую остроту приобретает проблема внезапной смерти в отсутствие явных заболеваний миокарда или коронарных сосудов, особенно в молодом возрасте.

Сегодня накоплено достаточное количество данных о природе заболеваний, сопряженных с риском внезапной смерти. Определено, что многие из них генетически детерминированы, а это представляет особую опасность, так как под угрозой находится не только больной, у которого выявили заболевание, но и его дети и близкие родственники. Данные заболевания пока крайне редко выявляются в обычной клинической практике. Больные умирают, как правило, не в специализированных стационарах, а дома или на улице, и врачу поликлиники или бригаде скорой помощи остается констатировать смерть. При этом ставится достаточно неопределенный диагноз: острая сердечно-сосудистая недостаточность. При аутопсии не выявляется поражений мышцы сердца или коронарных сосудов. У детей, как ни парадоксально, чаще всего посмертно диагностируется острая респираторная вирусная инфекция, минимальными проявлениями которой пытаются объяснить внезапную смерть. Все это дает основание утверждать, что в крупных российских клиниках отсутствует достаточный опыт наблюдения и выявления данных больных. Внимание специалистов-кардиологов нередко привлекают только первые симптомы заболевания, прежде всего синкопе и приступы сердцебиения. Однако нередко первым и последним проявлением заболевания является внезапная смерть.

Синдром Бругада – первичная (наследственная) болезнь аритмогенеза, характеризующаяся наличием типичного клинико-электрокардиографического симптомокомплекса, включающего особую форму блокады правой ножки пучка Гиса (БПНПГ) с подъёмом сегмента ST в одном или нескольких правых грудных отведениях на электрокардиограмме (ЭКГ), отсутствием структурной патологии сердца и различными жизнеугрожающими желудочковыми аритмиями (ЖА), которые приводят к резкому повышению риска развития внезапной сердечной смерти (ВСС).

Официальная дата открытия синдрома — 1992 год. Именно тогда испанские кардиологи, братья П. и Д. Бругада, работающие в настоящее время в различных клиниках мира,

впервые описали клинико-электрокардиографический синдром, объединяющий частые семейные случаи синкопальных состояний или внезапной смерти вследствие полиморфной желудочковой тахикардии, и регистрацию специфического электрокардиографического паттерна. Преимущественный возраст клинической манифестации СБ — 30-40 лет, однако впервые данный синдром был описан у трехлетней девочки, имевшей частые эпизоды потери сознания и впоследствии внезапно погибшей, несмотря на активную антиаритмическую терапию и имплантацию кардиостимулятора. Клиническая картина заболевания характеризуется частым возникновением синкопе на фоне приступов желудочковой тахикардии и внезапной смертью, преимущественно во сне, а также отсутствием признаков органического поражения миокарда при аутопсии.

Этиология

Синдром Бругада является моногенным полилокусным заболеванием; идентифицировано более 20 причинных генов, связанных с развитием этой кардиологической патологии. Первое генетическое изменение, которое связали с развитием синдрома Бругада, было обнаружено в гене SCN5A, который кодирует синтез сердечной α -субъединицы потенциал-зависимого натриевого канала Nav1.5. Этот канал обеспечивает поступление ионов натрия в клетку и играет главную роль в проведении сердечного сокращения, координации и поддержании нормального сердечного ритма. Также этот канал обеспечивает поздний входящий натриевый ток (INaL), который влияет на реполяризацию и рефрактерность. Мутации гена SCN5A, которые уменьшают пик тока INav1.5 ведут к развитию фенотипа синдрома Бругада. Это основополагающее открытие обеспечило критическое понимание механизма синдрома Бругада и выделило снижение плотности INa как краеугольный камень патофизиологии, лежащий в основе этого состояния.

С момента идентификации гена SCN5A в 1998 году в качестве первого генетического виновника, было выявлено более 450 патогенных вариантов в 24 генах, которые связывают с развитием синдрома Бругада (ABCC9, CACNA1C, CACNA2D1, CACNB2, FGF12, GPD1L, HCN4, HEY2, KCND2, KCND3, KCNE3, KCNE5, KCNH2, KCNJ8, PKP2, RANGRF, SCN10A, SCN1B, SCN2B, SCN3B, SCN5A, SEMA3A, SLMAP, и TRPM4). Данные гены кодируют сердечные натриевые, калиевые и кальциевые ионные каналы, участвующие в формировании потенциала действия (ПД) в миокарде, или ассоциированные с ними белки, что позволяет рассматривать синдром Бругада как

врожденную (первичную) ионную каналопатию с аутосомно-доминантным типом наследования.

Патогенез синдрома Бругада

Причиной синдрома Бругада являются генетически обусловленные нарушения функции трансмембранных ионных каналов. Определенные мутации генов вызывают изменения в белках-транспортёрах важнейших электролитов, обеспечивающих электрохимический процесс возбуждения. К ним относятся натрий, калий, кальций и магний. При синдроме Бругада чаще всего блокируется поступление ионов натрия в кардиомиоциты. Это не дает возможности организовать необходимое расслабление мышцы. Наиболее подверженным оказался правый желудочек. Именно в этой зоне формируется аномальная активность, вызывающая пароксизмы ЖА.

Мутации в белках натриевых каналов демонстрируют биофизический фенотип потери /снижения функции (loss of function - LOF), т.е. вызывают ускоренную инактивацию канала, в результате чего пиковая плотность натриевого тока (I_{Na}) на поверхности кардиомиоцита снижается или утрачивается. Биофизический эффект LOF при синдроме Бругада обусловлен трансляцией измененных белковых каналов, которые либо не могут достичь плазматической мембраны из-за дефектов внутриклеточного транспорта, либо разрушаются через нонсенс-опосредованный распад мРНК, либо достигают плазматической мембраны, но не способны нормально функционировать, несмотря на поверхностную локализацию. Биофизический анализ мутантных каналов в последнем случае показывает изменения кинетики активации или инактивации (сдвиг кривой активации в сторону более положительных значений, ускоренная инактивация) по сравнению с каналами дикого типа, что увеличивает степень деполяризации, необходимую для активации. Несмотря на разнообразные механизмы повреждения, общим результатом нарушения функционирования натриевых каналов Nav1.5 является снижение или утрата суммарного входящего натриевого тока.

По такому же биофизическому фенотипу LOF реализуются мутации в генах кальциевых каналов, электрофизиологическим эффектом которых является снижение входящего кальциевого тока (I_{Ca-L}) во время фазы плато ПД.

Мутации в генах калиевых каналов и их модуляторов реализуются по противоположному механизму – механизму усиления функции (gain-of-function - GOF), в результате чего исходящие реполяризующие калиевые токи (I_{to} , I_f , I_Ks , I_{K-ATP}) усиливаются.

Таким образом, первопричиной ионного дисбаланса при синдроме Бругада являются мутации в генах, кодирующих трансмембранные ионные каналы, которые непосредственно вызывают либо уменьшение силы входящих натриевого и кальциевого токов, либо увеличение силы выходящих калиевых токов.

Клинические формы

- Полная форма синдрома Бругада - это типичная электрокардиографическая картина (Бругада-паттерн 1 типа на ЭКГ) с синкопе, предсинкопе, случаями клинической или внезапной смерти вследствие полиморфной ЖТ/ФЖ;
- Неполная форма синдрома Бругада, которая объединяет несколько клинических вариантов:

1. Клинические варианты:

- типичная электрокардиографическая картина у асимптоматичных больных без семейной истории внезапной смерти или синдрома Бругада;
- типичная электрокардиографическая картина у асимптоматичных больных, членов семей больных с полной формой синдрома;
- типичная электрокардиографическая картина после проведения фармакологических тестов у асимптоматичных обследуемых, членов семей больных с полной формой синдрома;
- типичная электрокардиографическая картина после проведения фармакологических тестов у больных с повторными синкопе или идиопатической фибрилляцией предсердий.

2. Электрокардиографические варианты:

- типичная электрокардиографическая картина с явной блокадой правой ножки пучка Гиса, элевацией сегмента ST и удлинением PR-интервала;
- типичная электрокардиографическая картина с элевацией сегмента ST, но без удлинения PR-интервала и блокады правой ножки пучка Гиса;
- неполная блокада правой ножки пучка Гиса с умеренной элевацией сегмента ST;
- изолированное удлинение интервала PR.

Клиника

Синкопальные состояния, обусловленные полиморфной ЖТ с высокой ЧСС (часто проходят самостоятельно), остановка сердечной деятельности или внезапная смерть (вследствие трансформации длительной ЖТ в ФЖ); проявляется, главным образом, в ночное время. Между эпизодами ЖТ, или реже ФП, пациенты бессимптомны.

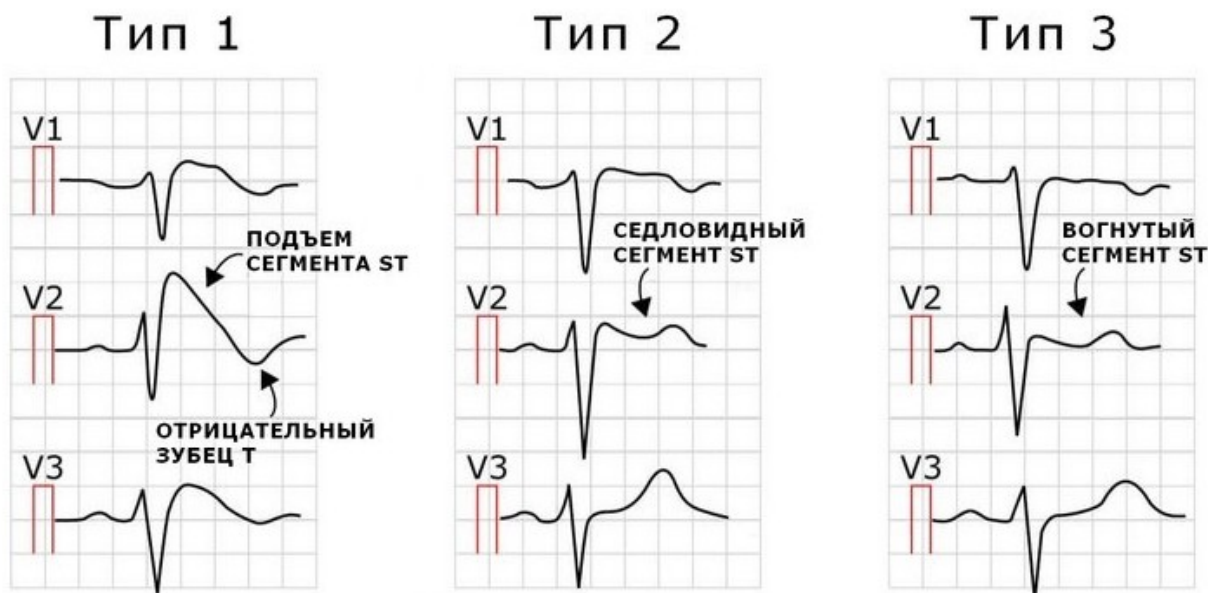
Обычно пароксизм ЖТ сопровождается:

- ощутимыми толчками в области сердца и учащением сердцебиения;
- оглушенностью;
- потливостью;
- головокружением;
- появлением «мушек» перед глазами.

Диагностика

ЭКГ — спонтанная или вызванная антиаритмическим препаратом I класса элевация сегмента ST $\geq 0,2$ мВ в ≥ 1 стандартном отведении V1 или V2 (иногда — в нетипичных отведениях V1–V2, расположенных на одно или два межреберья выше), с сегментом ST переходящим в отрицательный зубец Т — 1 тип изменений. Менее типична элевация точки J $\geq 0,2$ мВ, седлообразный подъем сегмента ST $\geq 0,1$ мВ с положительным или двухфазным зубцом Т (тип 2) или подъем точки J $\geq 0,2$ мВ с подъемом ST $< 0,1$ мВ (тип 3). Синдром Бругада диагностируют, когда изменения на ЭКГ типа 2 или 3 под влиянием антиаритмического препарата I класса трансформируются в 1 тип.

СИНДРОМ БРУГАДА НА ЭКГ



Генный фонд синдрома Бругада значительно пополнился за последние пять лет и настоящее время насчитывает более 20 генов, мутации в которых могут вызвать клинические проявления синдрома Бругада. Однако только два гена (SCN5A и CACN1Ac) из всех идентифицированных, составляют подавляющее большинство (>75%) случаев с положительным генотипом синдрома Бругада. При этом мутации в гене SCN5A встречаются с частотой примерно 20-30% среди всех клинически диагностированных и не вызывающих сомнений случаях синдрома Бругада. Таким образом, на данный момент только замены в гене SCN5A являются мажорными мутациями (наиболее часто встречающиеся мутации), а больше половины случаев синдрома Бругада остаются генетически неуловимыми. Поэтому, при наличии у пациента специфического ЭКГ-паттерна и таких основных факторов риска ВСС, как эпизоды синкопе, остановка сердца в анамнезе, документированные ЖТ и/или положительный семейный анамнез ВСС, предпочтительнее начать поиск причинно-следственных мутаций в гене SCN5A.

Лечение

Специфического лечения заболевания не существует, применяют медикаментозную (антиаритмическую) терапию, используют разнообразные имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы (ИКД).

Тактика лечения пациентов с синдромом Бругада напрямую зависит от стратификации риска ВСС. Риск серьезных неблагоприятных сердечных событий у бессимптомных пациентов без спонтанного ЭКГ Бругада-паттерна 1-го типа или только с электрокардиографическими изменениями, вызванными приемом лекарств, является низким и такие пациенты обычно находятся под наблюдением без лечения. Имплантация ИКД бессимптомному пациенту без спонтанной элевации сегмента ST сводчатого типа не принесла каких-либо преимуществ.

Положительный семейный анамнез синдрома Бругада или ВСС не является значимым предиктором нежелательных явлений при синдроме Бругада.

Пациенты со спонтанным ЭКГ-паттерном Бругада 1-го типа, выжившие после остановки сердца, подвергаются наибольшему риску сердечных событий. Пациенты с историей обморока находятся в промежуточном риске. Их стратификация риска зависит, прежде всего, от предполагаемой причины потери сознания (аритмической или неаритмической). Единственным методом, позволяющим статистически достоверно снизить риск ВСС всем симптомным пациентам с синдромом Бругада, пережившим остановку сердца и/или имеющим документированную спонтанную устойчивую ЖТ, является использование ИКД. Применение ИКД осуществляется на основании показаний Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции (ВНОА), опубликованные в 2013 году, в основу которых положены рекомендации, разработанные АСС и АНА в 2008 году.

Рекомендуется применение хинидина у пациентов с синдромом Бругада для купирования и предупреждения непрерывно рецидивирующих ЖА, приводящих к «электрическому шторму». Изопротеренол (который увеличивает ток кальция L-типа) оказался полезным для лечения «аритмического»/ «электрического шторма» и купирования ФЖ у пациентов с синдромом Бругада, но контролируемых данных о его терапевтической роли нет. Рекомендация по купированию «электрического шторма» изопротеренолом у больных с синдромом Бругада содержится и в совместном руководстве экспертов

HRS/EHRA/APHRS по диагностике и ведению пациентов с наследственными первичными аритмическими синдромами.

Хирургические методы лечения синдрома Бругада

Абляция аномальных участков поздней активации эпикарда в ВТПЖ

может подавлять рецидивирующую ЖА, как показано у небольшого числа пациентов.

Согласно отчетам, спонтанный Бругада-паттерн 1-го типа на ЭКГ был устранен у >75% пациентов, а рецидивы ЖТ/ФЖ заметно уменьшились. Опыт и последующее наблюдение после абляции ограничены, и пациентам, у которых были обмороки или остановка сердца, рекомендуется установить ИКД.

Имплантация ИКД является единственным методом, позволяющим статистически достоверно уменьшить риск ВСС всем пациентам с синдромом Бругада со спонтанной электрокардиографической картиной Бругада 1-го типа и подтвержденной устойчивой ЖТ.

\

Список литературы:

1. Клинические рекомендации Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов Российской Федерации. <https://racvs.ru/clinic/files/2020/brugada.pdf>
2. Синдром Бругада <https://racvs.ru/clinic/files/2020/brugada.pdf>

3. Журнал Лечащий врач <https://www.lvrach.ru/2002/07-08/4529592>
4. СИНДРОМ БРУГАДА: КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ И ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ.
Анналы аритмологии, № 3, 2010
5. https://www.msmanuals.com/ru-ru/v21366643_ru
6. <https://www.heartj.asia/jour/article/view/5391>